

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



|  |    |  |
|--|----|--|
| <b>(51) 国際特許分類7</b><br>A61K 31/426, 31/427, 31/4439, A61P<br>25/00, 25/16, 25/28, 43/00 // C07D<br>277/34, 417/12  | A1 | <b>(11) 国際公開番号</b><br><br>WO00/43006<br><br><b>(43) 国際公開日</b><br><br>2000年7月27日(27.07.00)  |
| <b>(21) 国際出願番号</b><br>PCT/JP00/00225<br><br><b>(22) 国際出願日</b><br>2000年1月19日(19.01.00)<br><br><b>(30) 優先権データ</b><br>特願平11/10354                      1999年1月19日(19.01.99)                      JP<br><br><b>(71) 出願人</b> (米国を除くすべての指定国について)<br>三共株式会社(SANKYO COMPANY, LIMITED)[JP/JP]<br>〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo, (JP)<br><b>(72) 発明者 ; および</b><br><b>(75) 発明者 / 出願人</b> (米国についてののみ)<br>尾田 富一郎(ODA, Tomiichiro)[JP/JP]<br>出口 滋子(DEGUCHI, Shigeko)[JP/JP]<br>原田 淳(HARADA, Jun)[JP/JP]<br>金子 勲(KANEKO, Isao)[JP/JP]<br>〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号<br>三共株式会社内 Tokyo, (JP)<br><b>(74) 代理人</b><br>大野彰夫, 外(OHNO, Akio et al.)<br>〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号<br>三共株式会社内 Tokyo, (JP) |    | <b>(81) 指定国</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, ID, IL, IN, KR, MX,<br>NO, NZ, PL, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE,<br>DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)<br><br>添付公開書類<br>国際調査報告書 |
| <b>(54) Title:</b> INHIBITOR FOR NERVE CELL DEATH DUE TO GLUTAMIC ACID CYTOTOXICITY<br><br><b>(54) 発明の名称</b> グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死の阻害剤<br><br><b>(57) Abstract</b><br>Medicinal compositions for inhibiting nerve cell death due to glutamic acid cytotoxicity which contain thiazolidindione compounds as the active ingredient.   |    |  |

(57)要約

本発明は、チアゾリジンジオン化合物を有効成分として含有する、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物に関する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

|    |              |    |         |    |                |    |            |
|----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦     | DM | ドミニカ    | KZ | カザフスタン         | RU | ロシア        |
| AG | アンティグア・バーブーダ | DZ | アルジェリア  | LC | セントルシア         | SD | スーダン       |
| AL | アルバニア        | EE | エストニア   | LI | リヒテンシュタイン      | SE | スウェーデン     |
| AM | アルメニア        | ES | スペイン    | LK | スリ・ランカ         | SG | シンガポール     |
| AT | オーストリア       | FI | フィンランド  | LR | リベリア           | SI | スロヴェニア     |
| AU | オーストラリア      | FR | フランス    | LS | レソト            | SK | スロヴァキア     |
| AZ | アゼルバイジャン     | GA | ガボン     | LT | リトアニア          | SL | シエラ・レオネ    |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GB | 英国      | LU | ルクセンブルグ        | SN | セネガル       |
| BB | バルバドス        | GD | グレナダ    | LV | ラトヴィア          | SZ | スワジランド     |
| BE | ベルギー         | GE | グルジア    | MA | モロッコ           | TD | チャード       |
| BF | ブルキナ・ファソ     | GH | ガーナ     | MC | モナコ            | TG | トーゴ        |
| BG | ブルガリア        | GM | ガンビア    | MD | モルドヴァ          | TJ | タジキスタン     |
| BJ | ベナン          | GN | ギニア     | MG | マダガスカル         | TM | トルクメニスタン   |
| BR | ブラジル         | GR | ギリシャ    | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ        |
| BY | ベラルーシ        | GW | ギニア・ビサウ |    | 共和国            | TT | トリニダード・トバゴ |
| CA | カナダ          | HR | クロアチア   | ML | マリ             | TZ | タンザニア      |
| CF | 中央アフリカ       | HU | ハンガリー   | MN | モンゴル           | UA | ウクライナ      |
| CG | コンゴ          | ID | インドネシア  | MR | モーリタニア         | UG | ウガンダ       |
| CH | スイス          | IE | アイルランド  | MW | マラウイ           | US | 米国         |
| CI | コートジボアール     | IL | イスラエル   | MX | メキシコ           | UZ | ウズベキスタン    |
| CM | カメルーン        | IN | インド     | MZ | モザンビーク         | VN | ヴェトナム      |
| CN | 中国           | IS | アイスランド  | NE | ニジェール          | YU | ユーゴスラヴィア   |
| CR | コスタ・リカ       | IT | イタリア    | NL | オランダ           | ZA | 南アフリカ共和国   |
| CU | キューバ         | JP | 日本      | NO | ノールウェー         | ZW | ジンバブエ      |
| CY | キプロス         | KE | ケニア     | NZ | ニュージーランド       |    |            |
| CZ | チェッコ         | KG | キルギスタン  | PL | ポーランド          |    |            |
| DE | ドイツ          | KP | 北朝鮮     | PT | ポルトガル          |    |            |
| DK | デンマーク        | KR | 韓国      | RO | ルーマニア          |    |            |

## 明細書

グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死の阻害剤

## 【技術分野】

本発明は、チアゾリジンジオン化合物を有効成分として含有する、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物に関する。

## 【技術背景】

グルタミン酸は中枢神経系において興奮性情報伝達を担う主要な神経伝達物質であるが、一方で、様々な神経系の疾患における神経細胞死に関与することが報告されている。

例えば、虚血障害（例えば、脳卒中、脳出血、脳梗塞）、炎症性脳疾患（例えば、脳炎後遺症、急性散在性脳髄膜炎、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ウィルス性髄膜炎、ワクチン性髄膜炎）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、頭部外傷、脳性麻痺、ハンチントン病、ピック病、ダウン症、パーキンソン病、エイズ脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、小脳失調症）などの神経系の疾患における神経細胞死への関与が報告されている [J. Cereb.

Blood Flow Metab., 19, 583-591 (1999); Trends Neurosci., 18, 57-58 (1995); Nature, 399, Supp A7-14 (1999); Science, 262, 689-695 (1993); Trends Pharmacol. Sci., 11, 379-387(1990), N. Engl. J. Med., 330, 613-622(1994)]。

脳卒中における低酸素・低グルコース条件下で虚血状態となった神経細胞は、アデノシン 5'-三リン酸(ATP)の枯渇により脱分極して過剰なグルタミン酸を放出する。この過剰量のグルタミン酸によりグルタミン酸受容体を介してカルシウムが神経細胞内に流入し、神経細胞死が惹起されることが知られている [N. Engl. J. Med., 341, 1543-1544 (1999);

Trends Neurosci., 22, 451-458 (1999); Ann. Neurol., 19, 105-111 (1986);

Trends Neurosci., 11, 465-469(1988); Trends Pharmacol. Sci., 11, 462-468 (1990)]。ま

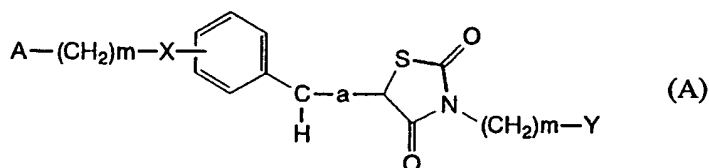
た、アルツハイマー病においては、病理学的な特徴である神経原繊維変化はグルタミン酸作動

性神経細胞に主として生じること [J. Neurosci., 5, 2801-2808 (1985); Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 82, 4531-4534 (1985)] や、もう一つの病理学的な特徴である老人斑の構成成分である  $\beta$  アミロイドによって神経細胞のグルタミン酸感受性が高まるとの報告もされている [Brain Res., 533, 315-320 (1990); J. Neurosci., 12, 376-389 (1992)]。さらに、サルへの 1-メチル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (MPTP) 投与による黒質ドーパミン作動性神経細胞の脱落は、従来パーキンソン病モデルとして広く用いられてきたが、この神経細胞脱落をグルタミン酸受容体アンタゴニストが抑制すると報告されている [J. Neurochem., 59, 733-739 (1992); Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 348, 586-592 (1993)] ことなどからパーキンソン病へのグルタミン酸の関与も提唱されている。またさらに、筋萎縮性側索硬化症においては、グルタミン酸合成・放出の亢進 [J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 54, 984-988 (1991)] やグルタミン酸取りこみ障害 [N. Engl. J. Med., 326, 1464-1468 (1992)] に基づくと考えられるグルタミン酸代謝異常が認められること [Ann. Neurol., 22, 575-579 (1987)] などから、病態へのグルタミン酸の関与が報告されている。したがって、グルタミン酸による神経細胞死を抑制することは、これら疾患を始めとする神経系の疾患の予防又は治療に有用であると考えられる。

本願発明の先行技術としては、以下のものがある。

(1) USP 5 3 2 6 7 7 0 号公報

本公報には、モノアミンオキシダーゼ B (MAO-B) 阻害作用を有する化合物として以下一般式 (A)



[上記式中、Aは1乃至2個の置換基で置換されてもよい5乃至10員ヘテロ環基であり、X

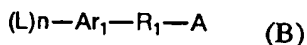
は酸素原子であり、a は単結合であり、Y は水素原子であり、m は 0 乃至 6 であり、n は 1 乃至 6 である。]

を有する化合物が開示されており、上記作用により改善される疾病として「アルツハイマー病等の神経変性疾患」が開示されている。

本願発明のチアソリジンジオン化合物を含有する医薬組成物は、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害する作用を有しているが、本公報には、上記化合物 (A) が MAO-B 阻害作用によって神経変性疾患を予防または治療に有用である旨の記載があるのみであり、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害するという作用は開示も示唆もされておらず、MAO-B 阻害作用からグルタミン酸細胞毒性の抑制作用を関連させるような事実も知られていない。

## (2) WO 97/40017 号公報

本公報には、ホスファターゼ (PTPase) 阻害作用を有する化合物として以下一般式 (B)



[上記式中、L は式  $A_1-Y_1-(W_1)-X-(W_2)-Y_2-$  を有する基であり、 $A_1$  は置換されてもよいヘテロアリール基であり、X は単結合であり、 $Y_1$  及び  $Y_2$  は単結合、-O- であり、X は  $C_1-C_6$  アルキレン基であり、 $W_1$  及び  $W_2$  は単結合であり、 $Ar_1$  はアリール基であり、 $R_1$  は  $C_1-C_6$  アルキレン基であり、A は 2, 4-ジオキソチアソリジニル基である。]

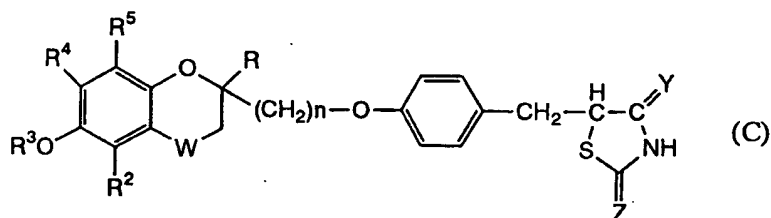
を有する化合物が開示されており、上記作用により改善される疾病として「アルツハイマー病等の脳における疾患」が開示されている。

本願発明のチアソリジンジオン化合物を含有する医薬組成物は、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害する作用を有しているが、本公報には、上記化合物 (B) がホスファターゼ (PTPase) 阻害作用を有することによって脳疾患を予防または治療に有用である旨の記載があるのみであり、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞

死を阻害するという作用は開示も示唆もされておらず、ホスファターゼ (P T P a s e) 阻害作用からグルタミン酸細胞毒性の抑制作用を関連させるような事実も知られていない。

(3) WO 97 / 4 6 2 3 8 号公報

本公報には、内皮細胞活性を改善する作用を有する化合物として以下一般式 (C)



[上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>－C<sub>5</sub>アルキル基であり、R<sup>3</sup>は水素原子であり、WはCH<sub>2</sub>であり、Y及びZは酸素原子であり、nは1乃至3の整数である。]

を有する化合物が開示されており、上記作用により改善される疾病として「アルツハイマー病のような神経変性疾患」が開示されている。

本願発明のチアゾリジンジオン化合物を含有する医薬組成物は、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害する作用を有しているが、本公報には、上記化合物 (C) が内皮細胞活性の改善作用によって神経変性疾患を予防または治療に有用である旨の記載があるのみであり、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害するという作用は開示も示唆もされておらず、更に内皮細胞は血管内に存在する細胞であるので神経細胞とは全く異なり、内皮細胞活性の改善作用からグルタミン酸細胞毒性の抑制作用を関連させるような事実も知られていない。

(4) WO 98 / 3 9 9 6 7 号公報

本公報には、血中インスリンレベルの低下作用を有する化合物としてチアゾリジンジオン化

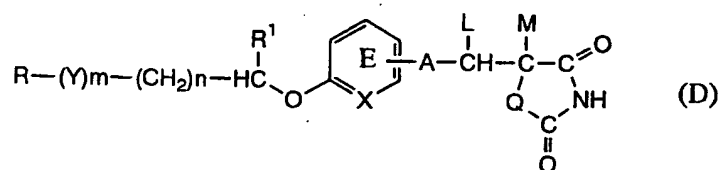
化合物が開示されており、上記作用により改善される疾病として「アルツハイマー病」が開示されている。

本願発明のチアゾリジンジオン化合物を含有する医薬組成物は、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害する作用を有しているが、本公報には、チアゾリジンジオン化合物が上記血中インスリンレベルの低下作用によってアルツハイマー病を予防または治療に有用である旨の記載があるのみであり、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害するという作用は開示も示唆もされておらず、更に血中インスリンレベルの低下作用がNT P (Neural Treated Protein) 活性を阻害する作用は開示されているが、血中インスリンレベルの低下作用からグルタミン酸細胞毒性の抑制作用を関連させるような記載は全くなく、事実も知られていない。

また、本公報には、改善される疾病としてはアルツハイマー病のみが開示されているが、本願発明のチアゾリジンジオン化合物によって改善される疾病としてはアルツハイマー病を含め、虚血障害や炎症性脳疾患をも含有する。

(5) WO 99/25346 号公報

本公報には、アポトーシス抑制作用を有する化合物として、以下一般式 (D)



[上記式中、Rは置換されてもよい複素環基であり、Yは-CO-で示される基であり、m及びnは0であり、R<sup>1</sup>は水素原子であり、XはCHであり、Aは結合手であり、L及びMは水素原子であり、Qは硫黄原子である。]

を有する化合物及びインスリン感受性増強作用を有する化合物が神経変性疾患の治療剤又は

予防剤として開示されている。

本願発明のチアゾリジンジオン化合物を含有する医薬組成物は、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害する作用を有しているが、本公報には、上記化合物（D）又はインスリン感受性増強作用を有する化合物がアポトーシス抑制作用によって神経変性疾患を予防または治療に有用である旨の記載があるのみであり、グルタミン酸細胞毒性を抑制することにより神経細胞死を阻害するという作用は開示も示唆もされていない。

#### 【発明の開示】

本発明者らは、チアゾリジンジオン化合物の医薬としての用途について鋭意研究を行った結果、チアゾリジンジオン化合物が優れた神経細胞死の阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

本発明の目的は、チアゾリジンジオン化合物を有効成分として含有する、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物を提供することである。

また、本発明の他の目的は、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物を製造するために上記化合物を使用すること、上記化合物の薬理的に有効な量を温血動物に投与する神経細胞死を阻害する方法を提供することである。

すなわち、本発明は、

(1) チアゾリジンジオン化合物を有効成分として含有する、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物

に関し、好適には、

- (2) チアゾリジンジオン化合物が、ピオグリタゾンである、(1)に記載の医薬組成物、
- (3) チアゾリジンジオン化合物が、ロジグリタゾンである、(1)に記載の医薬組成物、
- (4) チアゾリジンジオン化合物が、トログリタゾンである、(1)に記載の医薬組成物、
- (5) チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキシクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンである、(1)に記載の医薬組成物、



(6) チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、(1) に記載の医薬組成物、

(7) チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、(1) に記載の医薬組成物、

(8) 神経系の疾患の予防又は治療のための、(1) 乃至 (7) から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物、

(9) 神経系の疾患が虚血障害である、(8) に記載の医薬組成物、

(10) 神経系の疾患が脳卒中である、(8) に記載の医薬組成物、

(11) 神経系の疾患が炎症性脳疾患である、(8) に記載の医薬組成物、

(12) 神経系の疾患が神経変性疾患である、(8) に記載の医薬組成物、

(13) 神経変性疾患がアルツハイマー病である、(12) に記載の医薬組成物、

(14) 神経変性疾患がパーキンソン病である、(12) に記載の医薬組成物

を挙げることができる。

更に、本発明は、

(15) グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物を製造するための、チアゾリジンジオン化合物の使用

に関し、好適には、

(16) チアゾリジンジオン化合物が、ピオグリタゾンである、(15) に記載の使用、

(17) チアゾリジンジオン化合物が、ロジグリタゾンである、(15) に記載の使用、

(18) チアゾリジンジオン化合物が、トログリタゾンである、(15) に記載の使用、

(19) チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、(15) に記載の使用、

(20) チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テト

ラメチル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、(15)に記載の使用、

(21) チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、(15)に記載の使用、

(22) 神経系の疾患の予防又は治療のための医薬組成物を製造するための、(15)乃至(21)から選択されるいずれか1項に記載の使用、

(23) 神経系の疾患が虚血障害である、(22)に記載の使用、

(24) 神経系の疾患が脳卒中である、(22)に記載の使用、

(25) 神経系の疾患が炎症性脳疾患である、(22)に記載の使用、

(26) 神経系の疾患が神経変性疾患である、(22)に記載の使用、

(27) 神経変性疾患がアルツハイマー病である、(26)に記載の使用、

(28) 神経変性疾患がパーキンソン病である、(26)に記載の使用

を挙げることができる。

上記における「チアゾリジンジオン化合物」としては、例えば、5-[4-(2-(5-エチルピリジン-2-イル) エトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (以下、ピオグリタゾンという。) が記載されている特開昭55-22636号公報 (EP0008203A)、5-[4-(6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (以下、トログリタゾンという。) が記載されている特開昭60-51189号公報 (EP0129421A)、特開昭61-271287号公報 (EP0207605A)、5-[4-(2-(N-メチル-N-(ピリジン-2-イル) アミノ) エトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン (以下、ロジグリタゾンという。) が記載されている特開平1-131169号公報 (EP0306228A)、特開平6-247945号公報 (EP0604983A)、5-[4-(6-メトキシ-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンが記載されている特開平9-295970号公報 (EP0745600A) 等の公報に、糖尿

病治療薬として記載された化合物、特開昭64-38090号公報 (EP0277836A) に記載されている一般式 (I) を有する化合物の範囲に含有される化合物を挙げることができ、好適な化合物としては、ロジグリタゾン、ピオグリタゾン、トログリタゾン、

5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、又は

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンであり、

更に好適には、ロジグリタゾン、トログリタゾン、

5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、又は

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンであり、

最も好適には、トログリタゾン、

5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン、又は

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである。

上記「チアゾリジンジオン化合物」はアミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシ基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、各々塩にすることができるのでその塩をさす。

塩基性基に基づく塩としては、好適には、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリースルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

一方、酸性基に基づく塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。そのような塩としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩を挙げることができる。

上記「チアゾリジンジオン化合物」は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

上記「チアゾリジンジオン化合物」は、その分子内に不斉炭素原子が存在する場合があるので、種々の異性体を有する。本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

上記における「神経細胞死」には、ネクローシスとアポトーシスの二つのタイプがある。

ネクロシスとは、虚血などのように病的状態で一団の細胞に生じる死を示す。すなわち、様々な外的要因により細胞の崩壊及び自己融解が起こる。

一方、アポトーシスとは、動物の健常組織における細胞のターンオーバーや種々の臓器の発生段階において不要な細胞を除去する際など、様々な原因により細胞が自発的に自分自身を殺す機構を活性化して死んでいく状態である。

神経細胞死は、様々な神経系の疾患を引き起こす。神経細胞死を起こす原因としては、例えば、グルタミン酸により誘発される神経毒性（グルタミン酸細胞毒性）やカスパーゼ（例えば、カスパーゼ3、カスパーゼ9を挙げることができる。）活性化が挙げられ、特に、グルタミン酸細胞毒性はアポトーシス及びネクロシス両方、つまり全般的な神経細胞死の危険因子として知られている。

上記における「神経系の疾患」としては、例えば、虚血障害（例えば、脳卒中、脳出血、脳梗塞）、炎症性脳疾患（例えば、脳炎後遺症、急性散在性脳髄膜炎、細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、真菌性髄膜炎、ウイルス性髄膜炎、ワクチン性髄膜炎）、神経変性疾患（例えば、アルツハイマー病、頭部外傷、脳性麻痺、ハンチントン病、ピック病、ダウン症、パーキンソン病、エイズ脳症、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、小脳失調症）を挙げることができる。

#### 【発明の効果】

チアゾリジンジオン化合物は、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死阻害剤として有用である。

#### 【産業上の利用可能性】

チアゾリジンジオン化合物を、上記治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体或は適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤若しくは坐剤等による非経口的に投与することができる。

これらの製剤は、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのよ

うな糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、 $\alpha$ 澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸水素カルシウムのようなリン酸塩；炭酸カルシウムのような炭酸塩；硫酸カルシウムのような硫酸塩等の無機系賦形剤を挙げることができる。）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイ蠟のようなワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウムのような硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；DLロイシン；脂肪酸ナトリウム塩；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；及び、上記澱粉誘導体を挙げることができる。）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、及び、前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。）、崩壊剤（例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；カルボキシメチルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。）、安定剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。）、希釈剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり1日下限0.1 mg（好適には、1 mg）、上限1000 mg（好適には、500 mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり1日下限0.01 mg（好適には、0.1 mg）、上限500 mg（好適には、200 mg）を成人に対して、1日当たり1または数回に分けて、症状に応じて投与することが望ましい。

**【発明を実施するための最良の形態】**

以下に、実施例、製造例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定するものではない。

**実施例 1. グルタミン酸細胞毒性の抑制作用 (1)**

グルタミン酸細胞毒性により起こる神経細胞死の抑制作用を、以下の方法を用いて評価した [赤池昭紀, 日薬理誌, 103, 198-201 (1994)].

本試験方法は、神経細胞に化合物を加えた直後にグルタミン酸を添加し、その細胞毒性が抑制されているかどうか評価する方法である。

すなわち、胎生 18 日齢の Wistar 系ラットより脳を取り出し、氷冷下で大脳皮質を切り出した。この大脳皮質を DMEM 培地 (岩城硝子社製) 中でピペッティングで細分化し、ウシ胎児血清 (PAA 社製) を添加して 1000 rpm で 5 分間遠心した後、上清を捨て、10% ウシ胎児血清を含む DMEM 培地を加えて組織を分散させ、70  $\mu$ m ナイロンメッシュ (ファルコン社製) に通した。血球計算盤で細胞数を計数した後、ポリリジンでコーティングされた 96 穴プレート (住友ベークライト社製) に  $3-4 \times 10^4$  細胞/穴の密度でまき、37℃、5% CO<sub>2</sub> インキュベーターで培養した。培養 1 時間後に神経細胞培養液 (住友ベークライト社製) に交換した。14 日目にグルタミン酸による神経細胞死試験を実施した。すなわち、神経細胞培養液を交換し、本願発明の化合物、0.3 mM のグルタミン酸の順に添加した後、24 時間培養した。神経細胞死を起こした細胞から漏出した LDH 量 (LDH 遊離量) を LDH assay kit (プロメガ社) で測定した。本願発明の化合物は DMSO に溶解させ、更に phosphate-buffered saline (PBS) で所定濃度に希釈して用いた。対照としては DMSO のみを同様に PBS で希釈したもの (PBS 群) を用いた。

本願発明の化合物の細胞死抑制率を以下の計算式により求めた。

細胞死抑制率 (%) =

$$\frac{(\text{グルタミン酸群の LDH 遊離量} - \text{グルタミン酸及び本願発明の化合物群の LDH 遊離量}) \times 100}{\text{グルタミン酸群の LDH 遊離量} - \text{PBS 群の LDH 遊離量}}$$

【表 1】

| 本願発明の化合物               | 細胞死抑制率 (%) |
|------------------------|------------|
| トログリタゾン(20 $\mu$ g/ml) | 79         |

上記の結果、本願発明の化合物は優れたグルタミン酸細胞毒性による神経細胞死阻害作用を示した。

#### 実施例 2. グルタミン酸細胞毒性の抑制作用 (2)

本試験方法は、神経細胞にグルタミン酸を 15 分間添加した後、グルタミン酸フリーの状態にして 75 分後に化合物を加え、神経細胞死が阻害されているかどうか評価する方法である。

すなわち、生後 7-8 日齢の Wistar ラットをエーテル深麻酔後、小脳を摘出した。パパイニン (9 U/ml) にて 37℃、15 分処理によって分散させた細胞懸濁液を poly-L-lysine (25  $\mu$ g/ml) でコートした培養プレートに  $4-8 \times 10^5$  cells/cm<sup>2</sup> の密度で播種して培養液 (10% ウシ胎仔血清, 20 mM KCl を含む MEM) 中 37℃、5% CO<sub>2</sub>/95% air で培養した。翌日に 20  $\mu$ M cytosine arabinofuranoside を含む等量の培養液を追加し、必要に応じて培養 10 日目にグルコースを添加した。小脳顆粒細胞培養 11-12 日目にグルタミン酸による神経細胞死試験を実施した。すなわち、培養液をマグネシウム不含 Hanks' Balanced Salt Solutions (1.26 mM CaCl<sub>2</sub>, 20 mM HEPES を含む) に交換し、0.3 mM グルタミン酸添加後 15 分間室温インキュベーションし、5% 透析済みウシ胎仔血清、20 mM HEPES、25 mM KCl を含む MEM に培地を交換し、その 75 分後に本願発明の化合物を添加した。24 時間培養後、神経細胞死を起こした細胞から遊離した Lactose Dehydrogenase 量 (LDH 遊離量) を測定した。本願発明の化合物は DMSO に溶解し、更に 0.1% 牛血清アルブミン (BSA) を含む PBS で所定濃度に希釈して用いた。対照としては DMSO のみを同様に希釈したもの (PBS 群) を用いた。

本願発明の化合物の細胞死抑制率を以下の計算式により求めた。



細胞死抑制率 (%) = (グルタミン酸群の LDH 遊離量—グルタミン酸及び本願発明の化合物群の LDH 遊離量) x 100 / (グルタミン酸群の LDH 遊離量—PBS 群の LDH 遊離量)

【表 2】

| 本願発明の化合物                 | 細胞死抑制率 (%) |
|--------------------------|------------|
| トログリタゾン(20 $\mu$ g/ml)   | 58         |
| トログリタゾン(5 $\mu$ g/ml)    | 38         |
| 製造例 1 の化合物(5 $\mu$ g/ml) | 47         |
| 製造例 2 の化合物(5 $\mu$ g/ml) | 47         |
| 製造例 3 の化合物(5 $\mu$ g/ml) | 72         |

上記の結果、本願発明の化合物は優れたグルタミン酸細胞毒性の抑制作用を示した。

#### 製造例 1

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2, 4-ジオン

(1a) 5-[4-(2-オキソプロポキシ)ベンジル]-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン

5-(4-ヒドロキシベンジル)-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2, 4-ジオン 120 g、炭酸セシウム 126 g 及びアセトン 2.5 l の混合物にプロモアセトン 35 ml を室温で滴下した後に、2.5 時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、得られた油状の残渣を酢酸エチル、ジエチルエーテル及びジイソプロピルエーテルを加えた後に超音波処理して結晶化した。結晶を濾取し、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル次いで n-ペンタンで洗浄することにより淡

し、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル次いでn-ペンタンで洗浄することにより淡黄色粉末の目的化合物118.3gが得られた。

融点：135℃-140℃。

(1b) 5-[4-(2-オキソプロポキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオン

5-[4-(2-オキソプロポキシ)ベンジル]-3-トリフェニルメチルチアゾリジン-2,4-ジオン118g、1,4-ジオキサン200ml及び70%酢酸水溶液1000mlの混合物を70℃で1.5時間攪拌した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた油状の残渣に酢酸エチル50ml、ジエチルエーテル250ml及びジイソプロピルエーテル500mlを加え一晚放置した。析出物を濾取した後にジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル次いでn-ヘキサンで洗浄することにより淡黄色固体の目的化合物49.3gが得られた。

融点：149℃-152℃。

(1c) 酢酸 2,3,5-トリメチルフェニルエステル

2,3,5-トリメチルフェノール100g、無水トリエチルアミン122ml及び無水テトラヒドロフラン1000mlの混合物にアセチルクロリド62.7mlを氷冷下で滴下した。室温で30分攪拌後、一晚放置した。反応混合物より溶剤を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去することにより褐色油状の粗精製目的化合物149gが得られた。

シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶剤：酢酸エチル/n-ヘキサン=1/30）：R<sub>f</sub>値=0.32。

(1d) 2'-ヒドロキシ-3',4',6'-トリメチルアセトフェノン

酢酸 2,3,5-トリメチルフェニルエステル149gと1,2-ジクロロエタン1.2lの混合物に四塩化チタン190mlを氷冷下で滴下した後に1時間加熱還流した。2日間室

温で放置後反応混合物を氷水中に加え、1, 2-ジクロロエタン層を分取し、さらに水層を1, 2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を合わせ、水次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。1, 2-ジクロロエタンを留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1：20）に付し、黄色固体の目的化合物123gが得られた。

融点：35℃-37℃。

(1e) 2'-ヒドロキシ-5'-ニトロ-3', 4', 6'-トリメチルアセトフェノン

2'-ヒドロキシ-3', 4', 6'-トリメチルアセトフェノン123g及び酢酸250mlの混合物に濃硝酸43mlの酢酸溶液250mlを20℃以下で滴下した後に、室温で30分攪拌した。反応混合物を氷水中に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を水（3回）、5%炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：ベンゼン）に付し、黄色固体の目的化合物94.6gが得られた。

融点：72℃-75℃。

(1f) 5-[4-(6-ニトロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

2'-ヒドロキシ-5'-ニトロ-3', 4', 6'-トリメチルアセトフェノン12.44g、5-[4-(2-オキソプロポキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン12g及びベンゼン150mlの混合物にピロリジン9.2mlを室温に加えた後に2.5時間加熱還流した。反応混合物を水に加え、2規定塩酸水溶液で酸性にした後に酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝2／3）に付し淡褐色ガラス状の目的化合物10.4gが得られた。

シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶剤：酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／2）：R<sub>f</sub>

値 = 0.21。

(1g) 5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[4-(6-ニトロ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン 0.5 g、10%パラジウム-炭素 0.5 g 及び酢酸 5 ml の混合物に水素ガスを室温で2時間さらに80℃で4.5時間導入した。窒素置換後一晩放置した後に10%パラジウム-炭素を濾去した。濾液より酢酸を留去し残渣を水中に加え、炭酸水素ナトリウムで中和した後に酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 1/1) に付し、黄色ガラス状粉末の目的化合物 0.18 g が得られた。

シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 3/2): R<sub>f</sub> 値 = 0.49。

## 製造例 2

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン

5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオン 3 g、水素化ホウ素ナトリウム 0.62 g 及び無水テトラヒドロフラン 40 ml の混合物にメタノール 0.8 ml の無水テトラヒドロフラン溶液 10 ml を室温でゆっくり滴下 (30分) した後に、室温で1.5時間撹拌した。一晩放置後氷水中に加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥した。抽出液より酢酸エチルを留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 酢酸エチル/n-ヘキサン = 10/1) に付し、淡黄色ガラス状粉末の目的化合物 0.51 g が得られた。

軟化点：93℃－98℃。

製造例3

5－[4－(2－メチル－6－ニトロ－4－オキシクロマン－2－イルメトキシ) ベンジル]  
チアゾリジン－2，4－ジオン

(3a) 2'－ヒドロキシ－5'－ニトロアセトフェノン

2'－ヒドロキシアセトフェノン15.0gの酢酸溶液300mlに、氷冷下濃硝酸7.0ml及び酢酸100mlの混合溶液を1時間かけて滴下し、40℃で5時間攪拌し、一晚室温で放置した。反応溶液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去したのちシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：n－ヘキサン／酢酸エチル＝5／1→4／1→2／1）に付して精製すると白色結晶が得られ、これにn－ヘキサンを加えて濾取すると白色結晶の目的化合物8.86gが得られた。

融点：92℃－93℃。

(3b) 5－[4－(2－メチル－6－ニトロ－4－オキシクロマン－2－イルメトキシ)  
ベンジル] チアゾリジン－2，4－ジオン

2'－ヒドロキシ－5'－ニトロアセトフェノン3.50g、5－[4－(2－オキソプロポキシ) ベンジル] チアゾリジン－2，4－ジオン3.80g、ピロリジン3.23ml及びベンゼン100mlの混合物を2.5時間加熱還流した。室温で一晩放置した後、反応溶液を水にあげ酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥した。抽出液より溶剤を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：n－ヘキサン／酢酸エチル＝1／1）に付して精製し、褐色泡沫状粉末1.56gが得られた。

融点：45℃－55℃（軟化点）。

**製剤例 1. 散剤**

トログリタゾン 5 g、乳糖 895 g 及びトウモロコシデンプン 100 g をブレンダーで混合すると、散剤が得られる。

**製剤例 2. 顆粒剤**

トログリタゾン 5 g、乳糖 865 g 及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 100 g を混合した後、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 300 g を加えて練合する。これを押し出し造粒機を用いて造粒し、乾燥すると顆粒剤が得られる。

**製剤例 3. カプセル剤**

トログリタゾン 5 g、乳糖 115 g およびトウモロコシデンプン 58 g 及びステアリン酸マグネシウム 2 g を V 型混合機を用いて混合した後、3 号カプセルに 180 mg ずつ充填すると、カプセル剤が得られる。

**製剤例 4. 錠剤**

トログリタゾン 5 g、乳糖 90 g およびトウモロコシデンプン 34 g、結晶セルロース 20 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g をブレンダーで混合した後、錠剤機で打錠すると錠剤が得られる。

## 請求の範囲

1. チアゾリジンジオン化合物を有効成分として含有する、グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物。
2. チアゾリジンジオン化合物がピオグリタゾンである、請求項1に記載の医薬組成物。
3. チアゾリジンジオン化合物がログリタゾンである、請求項1に記載の医薬組成物。
4. チアゾリジンジオン化合物がトログリタゾンである、請求項1に記載の医薬組成物。
5. チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンである、請求項1に記載の医薬組成物。
6. チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2,5,7,8-テトラメチル-4-ヒドロキソクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンである、請求項1に記載の医薬組成物。
7. チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2,5,7,8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンである、請求項1に記載の医薬組成物。
8. 神経系の疾患の予防又は治療のための、請求項1乃至7から選択されるいずれか1項に記載の医薬組成物。

9. 神経系の疾患が虚血障害である、請求項 8 に記載の医薬組成物。
10. 神経系の疾患が脳卒中である、請求項 8 に記載の医薬組成物。
11. 神経系の疾患が炎症性脳疾患である、請求項 8 に記載の医薬組成物。
12. 神経系の疾患が神経変性疾患である、請求項 8 に記載の医薬組成物。
13. 神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項 12 に記載の医薬組成物。
14. 神経変性疾患がパーキンソン病である、請求項 12 に記載の医薬組成物。
15. グルタミン酸細胞毒性による神経細胞死を阻害するための医薬組成物を製造するための、チアゾリジンジオン化合物の使用。
16. チアゾリジンジオン化合物がピオグリタゾンである、請求項 15 に記載の使用。
17. チアゾリジンジオン化合物がロジグリタゾンである、請求項 15 に記載の使用。
18. チアゾリジンジオン化合物がトログリタゾンである、請求項 15 に記載の使用。
19. チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(2-メチル-6-ニトロ-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]チアゾリジン-2,4-ジオンである、請求項 15 に記載の使用。
20. チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2,5,7,8-テトラメチ



ル-4-ヒドロキシクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、請求項15に記載の使用。

21. チアゾリジンジオン化合物が、5-[4-(6-アミノ-2, 5, 7, 8-テトラメチル-4-オキソクロマン-2-イルメトキシ) ベンジル] チアゾリジン-2, 4-ジオンである、請求項15に記載の使用。

22. 神経系の疾患の予防又は治療のための医薬組成物を製造するための、請求項15乃至21から選択されるいずれか1項に記載の使用。

23. 神経系の疾患が虚血障害である、請求項22に記載の使用。

24. 神経系の疾患が脳卒中である、請求項22に記載の使用。

25. 神経系の疾患が炎症性脳疾患である、請求項22に記載の使用。

26. 神経系の疾患が神経変性疾患である、請求項22に記載の使用。

27. 神経変性疾患がアルツハイマー病である、請求項26に記載の使用。

28. 神経変性疾患がパーキンソン病である、請求項26に記載の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00225

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 31/427, 31/4439,  
A61P25/00, 25/16, 25/28, 43/00  
//C07D277/34, 417/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 31/427, 31/4439,  
A61P25/00-25/28, 43/00,  
C07D277/34, 417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |
|-----------|--|--|
| X         | EP, 277836, A1 (Sankyo Company Limited),<br>10 August, 1988 (10.08.88),<br>Claims  | 1, 4-8, 15,<br>18-22   |
| Y         | & JP, 64-38090, A<br>Claims; page 20, lower left column, line 16 to lower right<br>column, line 19<br>& US, 4873255, A & AU, 8811309, A<br>& FI, 8800510, A & DK, 8800573, A | 2, 3, 9-14, 16,<br>17, 23-28   |
| X         | WO, 98/10760, A1 (SANKYO COMPANY, LIMITED),<br>19 March, 1998 (19.03.98),<br>Claims; page 5, lines 7 to 14<br>& JP, 10-139665, A   | 1, 4, 8-10,<br>12-15, 18,<br>22-24, 26-28  |
| Y         | Claims; Par. No. [0015]<br>& EP, 958818, A1 & CN, 1235543, A<br>& AU, 9742195, A & NO, 9901205, A  | 2, 3, 5-7, 16,<br>17, 19-21  |
| X         | WO, 98/39967, A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION),<br>17 September, 1998 (17.09.98),<br>Claims (Family: none)  | 1, 4, 8, 12, 13,<br>15, 18, 22, 27<br>2, 3, 5-7,<br>9-11, 14, 16,<br>17, 23-26, 28 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
14 April, 2000 (14.04.00)

Date of mailing of the international search report  
25 April, 2000 (25.04.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00225

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.                            |
|-----------|--|--|
| X         | WO, 97/46238, A1 (GLAXO GROUP LIMITED),<br>11 December, 1997 (11.12.97),<br>Claims; page 5, line 17 to page 6, line 2  | 1,4,8,12,13,<br>15,18,22,26,<br>27               |
| Y         | & AU, 9730389, A & EP, 914121, A1  | 2,3,5-7,<br>9-11,14,16,<br>17,19-21,<br>23-25,28 |
| X         | JP, 5-202042, A (SANKYO COMPANY, LIMITED),<br>10 August, 1993 (10.08.93),<br>Claims; Par. No. [0043] (Family: none)  | 1,4,8,15,18,<br>22                               |
| Y         |  | 2,3,5-7,<br>9-14,16,17,<br>19-21,23-28           |
| X         | JP, 9-295970, A (SANKYO COMPANY, LIMITED),<br>18 November, 1997 (18.11.97),<br>Claims; Par. Nos. [0001] to [0002]  | 1,8-10,15,<br>22-24                              |
| Y         | & EP, 745600, A1 & JP, 2000-1487, A<br>& NO, 9602239, A & CA, 2177858, A<br>& ZA, 9604518, A & NZ, 286716, A<br>& KR, 97001349, A & US, 5886014, A   | 2-7,11-14,<br>16-21,25-28                        |
| X         | WO, 97/40017, A2 (NOVO NORDISK A/S),<br>30 October, 1997 (30.10.97),<br>Claims; examples 21 to 22  | 1,8,12,13,<br>15,22,26,27                        |
| Y         | & AU, 9723813, A & ZA, 9703349, A<br>& US, 5958957, A & US, 5972978, A   | 2-7,9-11,14,<br>16-21,23-25,<br>28               |
| X         | US, 5326770, A (The Du Pont Merck Pharmaceutical<br>Company),<br>05 July, 1994 (05.07.94),<br>Claims (Family: none)  | 1,8,12,13,<br>15,22,26,27                        |
| Y         |  | 2-7,9-11,14,<br>16-21,23-25,<br>28               |
| X         | EP, 545478, A1 (MERCK SHARP & DOHME LTD.),<br>09 June, 1993 (09.06.93),<br>Claims; page 6, line 50 to page 7, line 16  | 1,8,12,13,15,<br>22,26,27                        |
| Y         | & JP, 5-262728, A<br>Claims; Par. Nos. [0051] to [0052]<br>& US, 5262728, A & CA, 2083891, A   | 2-7,9-11,14,<br>16-21,23-25,28                   |
| Y         | EP, 8203, A1 (Takeda Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha),<br>20 February, 1980 (20.02.80),<br>Claims; page 4, lines 6 to 26<br>& JP, 55-22636, A<br>Claims; page 2, lower right column, line 14 to page 3,<br>upper left column, line 6<br>& US, 4287200, A & US, 4340605, A<br>& US, 4438141, A & US, 4444779, A<br>& DK, 7903250, A & CA, 1131644, A | 1,2,8-16,22-28                                   |
| Y         | EP, 306228, A1 (BEECHAM GROUP PLC),<br>08 March, 1989 (08.03.89),<br>Claims<br>& JP, 1-131169, A<br>Claims<br>& JP, 9-183726, A & JP, 9-183771, A<br>& JP, 9-183772, A & JP, 10-194970, A<br>& JP, 10-194971, A & AU, 8821738, A<br>& DK, 8804902, A & PT, 88410, A  | 1,3,8-15,17,<br>22-28                            |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00225

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
|           | & ZA, 8806536, A      & US, 5002953, A<br>& US, 5194443, A      & US, 5232925, A<br>& US, 5260445, A      & US, 5521201, A<br>& US, 5646169, A      & US, 5756525, A  |                       |
| Y         | BOSMAN, D. K., et al., 'Amino Acid Release from Cerebral Cortex in Experimental Acute Liver Failure, Studied by In Vivo Cerebral Cortex Microdialysis', J. Neurochem., 59, pp.591-599(1992), Abstract, page 597, left column, lines 33-50                                       | 1-8, 11, 15-22, 25    |
| A         | WO, 97/37688, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),<br>16 October, 1997 (16.10.97),<br>Claims<br>& JP, 9-323940, A<br>Claims<br>& EP, 914158, A2      & AU, 9721780, A<br>& NO, 9804123, A      & NZ, 330774, A<br>& CN, 1215338, A      & BR, 9708517, A                      | 1-28                  |
| A         | PLAITAKIS, A., et al., 'Abnormal Glutamate Metabolism in Amyotrophic Lateral Sclerosis',<br>Ann. Neurol., 22, pp.575-579 (1987), Abstract, Discussion   | 1-28                  |
| A         | MELDRUM, B., et al., 'Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease', Trends Pharmacol. Sci., 11, pp.379-387(1990), Abstract, page 379, middle column, line 25 to page 380, middle column, line 21; page 386, middle column, lines 25-55                    | 1-28                  |
| A         | LIPTON S. A., et al., 'EXITATORY AMINO ACIDS AS A FINAL COMMON PATHWAY FOR NEUROLOGIC DISORDERS',<br>New Engl. J. Med., 330(9), pp.613-622 (1994), page 613, left column, lines 1-32; page 614, left column, line 7 to page 616, left column, line 2; Tables 1-2, Figure 2      | 1-28                  |
| A         | Akinori Akaike, "Glutamic Acid Neurotoxicity and Nerve Protective Factor" (in Japanese), Folia Pharmacol. Jpn., 103, pp.193-201 (1994),<br>page 193, left column, line 20 to right column, line 16  | 1-28                  |
| A         | Akinori Akaike et al., "Inhibition of the Neuron Death by Inherent Protective Factor" (in Japanese), Folia Pharmacol. Jpn., 112, pp.177-186 (1998), page 179, left column, line 9 to right column, the last line  | 1-28                  |
| PX        | WO, 99/25346, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.),<br>27 May, 1999 (27.05.99),<br>Claims; page 23, lines 8 to 34  | 1-4, 8-10, 12-18      |
| PY        | & JP, 11-263726, A<br>Claims; Par. No. [0035]<br>& AU, 9911729, A   | 22-24, 26-28          |
| PX        | FITCH, M. T., et al., 'Cellular and Molecular Mechanisms of Glial Scarring and Progressive Cavitation: In Vivo and In Vitro Analysis of Inflammation-Induced Secondary Injury after CNS Trauma', J. Neurosci., 19(19), pp.8182-8198(1999), Abstract; page 8193, line 13 to page | 1, 8, 11, 15, 22, 25  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00225

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                 |
|-----------|---|---------------------------------------|
| EX<br>EY  | 8194, right column, line 21; page 8196, lines 3-13<br><br>WO, 00/04890, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.),<br>03 February, 2000 (03.02.00),<br>Claims (Family: none) | 1,2,4,8,9,10<br>15,16,18,22,23<br>,24 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00225

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1,8-15,22-28  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
For further details, see extra sheet.
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00225

Continuation of Box.I.2 of continuation of first sheet(1)

Claims 1, 8 to 15 and 22 to 28:

It is merely described that the medicinal compositions as set forth in these claims contain as the active ingredient "thiazolidindione compounds" and nothing is stated with respect to other substituents. Also, the position of the oxo-substituent thereof is not restricted. It is therefore considered that the main chemical structure of these compounds serving as the active ingredient is the thiazole skeleton alone.

However, various compounds having such a structure have been widely known and therefore these compounds cannot be regarded as being remarkable in structure. Although those skilled in the art cannot recognize that these compounds are comparable to each other in effects, troglitazone and compounds produced in Production Examples are exclusively illustrated in Examples in the description. Thus, it is considered that the description is seriously unclear regarding compositions containing as the active ingredient compounds which have no p-(2,4-dioxothiazolidin-4-ylalkyl)phenoxyalkyl group as the chemical structure. Therefore, International Search cannot be effectively practiced on the basis of these documents.

Accordingly, International Search on these claims has been made exclusively on medicinal compositions containing as the active ingredient compounds having the p-(2,4-dioxothiazolidin-4-ylalkyl)phenoxyalkyl group as the chemical structure (Article 17(2)(a)(ii) of the PCT).

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/00225

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 31/427, 31/4439,  
A61P25/00, 25/16, 25/28, 43/00  
//C07D277/34, 417/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/426, 31/427, 31/4439,  
A61P25/00-25/28, 43/00,  
C07D277/34, 417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号             |
|-----------------|--|------------------------------|
| X               | EP, 277836, A1 (Sankyo Company Limited),<br>10. 8月. 1988 (10. 08. 88),<br>特許請求の範囲,   | 1, 4-8, 15,<br>18-22         |
| Y               | & JP, 64-38090, A, 特許請求の範囲, 第20頁左下欄16行-右下<br>欄19行, & US, 4873255, A, & AU, 8811309, A, & FI, 8800510, A,<br>& DK, 8800573, A | 2, 3, 9-14, 16,<br>17, 23-28 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 04. 00

国際調査報告の発送日

25.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子

4C 9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452



## C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求の範囲の番号                                       |
|-----------------|---|--|
| X               | WO, 98/10760, A1 (三共株式会社),<br>19. 3. 1998 (19. 03. 98),<br>特許請求の範囲, 第5頁7-14行,   | 1, 4, 8-10,<br>12-15, 18,<br>22-24, 26-28              |
| Y               | & JP, 10-139665, A, 特許請求の範囲, 【0015】,<br>& EP, 958818, A1, & CN, 1235543, A, & AU, 9742195, A,<br>& NO, 9901205, A   | 2, 3, 5-7, 16,<br>17, 19-21                            |
| X               | WO, 98/39967, A1 (THE GENERAL HOSPITAL<br>CORPORATION), 17. 9月. 1998 (17. 09. 98),  | 1, 4, 8, 12, 13,<br>15, 18, 22, 27                     |
| Y               | 特許請求の範囲 (ファミリーなし)   | 2, 3, 5-7,<br>9-11, 14, 16,<br>17, 23-26, 28           |
| X               | WO, 97/46238, A1 (GLAXO GROUP LIMITED),<br>11. 12月. 1997 (11. 12. 97),  | 1, 4, 8, 12, 13,<br>15, 18, 22, 26,<br>27              |
| Y               | 特許請求の範囲, 第5頁17行-第6頁2行,<br>& AU, 9730389, A, & EP, 914121, A1  | 2, 3, 5-7,<br>9-11, 14, 16,<br>17, 19-21,<br>23-25, 28 |
| X               | JP, 5-202042, A, (三共株式会社),<br>10. 8月. 1993 (10. 08. 93),  | 1, 4, 8, 15, 18,<br>22                                 |
| Y               | 特許請求の範囲, 【0043】 (ファミリーなし)   | 2, 3, 5-7,<br>9-14, 16, 17,<br>19-21, 23-28            |
| X               | JP, 9-295970, A (三共株式会社),<br>18. 11月. 1997 (18. 11. 97),  | 1, 8-10, 15,<br>22-24                                  |
| Y               | 特許請求の範囲, 【0001】-【0002】,<br>& EP, 745600, A1, & JP, 2000-1487, A, & NO, 9602239, A,<br>& CA, 2177858, A, & ZA, 9604518, A, & NZ, 286716, A,<br>& KR, 97001349, A, & US, 5886014, A | 2-7, 11-14,<br>16-21, 25-28                            |
| X               | WO, 97/40017, A2 (NOVO NORDISK A/S),<br>30. 10月. 1997 (30. 10. 97),   | 1, 8, 12, 13,<br>15, 22, 26, 27                        |
| Y               | 特許請求の範囲, 実施例21-22,<br>& AU, 9723813, A, & ZA, 9703349, A, & US, 5958957, A,<br>& US, 5972978, A   | 2-7, 9-11, 14,<br>16-21, 23-25,<br>28                  |
| X               | US, 5326770, A (The Du Pont Merck Pharmaceutical<br>Company, ), 5. 7月. 1994 (05. 07. 94),   | 1, 8, 12, 13,<br>15, 22, 26, 27                        |
| Y               | 特許請求の範囲 (ファミリーなし)   | 2-7, 9-11, 14,<br>16-21, 23-25,<br>28                  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                                       |
|-----------------------|--|---------------------------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号                      |
| X                     | EP, 545478, A1 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) ,<br>9. 6月. 1993 (09. 06. 93) ,  | 1, 8, 12, 13,<br>15, 22, 26, 27       |
| Y                     | 特許請求の範囲, 第6頁50行—第7頁16行,<br>& JP, 5-262728, A, 特許請求の範囲, 【0051】 - 【0052】 ,<br>& US, 5262728, A, & CA, 2083891, A   | 2-7, 9-11, 14,<br>16-21, 23-25,<br>28 |
| Y                     | EP, 8203, A1 (Takeda Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha),<br>20. 2月. 1980 (20. 02. 80) ,<br>特許請求の範囲, 第4頁6—26行,<br>& JP, 55-22636, A, 特許請求の範囲, 第2頁右下欄14行—第3頁<br>左上欄6行, & US, 4287200, A, & US, 4340605, A, & US, 4438141, A,<br>& US, 4444779, A & DK, 7903250, A, & CA, 1131644, A   | 1, 2, 8-16,<br>22-28                  |
| Y                     | EP, 306228, A1 (BEECHAM GROUP PLC) ,<br>8. 3月. 1989 (08. 03. 89) ,<br>特許請求の範囲,<br>& JP, 1-131169, A, 特許請求の範囲, & JP, 9-183726, A,<br>& JP, 9-183771, A, & JP, 9-183772, A, & JP, 10-194970, A,<br>& JP, 10-194971, A, & AU, 8821738, A, & DK, 8804902, A,<br>& PT, 88410, A, & ZA, 8806536, A, & US, 5002953, A,<br>& US, 5194443, A, & US, 5232925, A, & US, 5260445, A,<br>& US, 5521201, A, & US, 5646169, A, & US, 5756525, A | 1, 3, 8-15, 17,<br>22-28              |
| Y                     | BOSMAN, D. K., <i>et al.</i> , 'Amino Acid Release from Cerebral<br>Cortex in Experimental Acute Liver Failure, Studied by In<br>Vivo Cerebral Cortex Microdialysis', J. Neurochem.,<br>59, pp. 591-599(1992), Abstract, 597頁左欄33-50行  | 1-8, 11,<br>15-22, 25                 |
| A                     | WO, 97/37688, A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,<br>LTD.) , 16. 10月. 1997 (16. 10. 97) ,<br>特許請求の範囲,<br>& JP, 9-323940, A, 特許請求の範囲, & EP, 914158, A2,<br>& AU, 9721780, A & NO, 9804123, A, & NZ, 330774, A,<br>& CN, 1215338, A, & BR, 9708517, A  | 1-28                                  |
| A                     | PLAITAKIS, A., <i>et al.</i> , 'Abnormal Glutamate Metabolism in<br>Amyotrophic Lateral Sclerosis',<br>Ann. Neurol., 22, pp. 575-579(1987), Abstract, Discussion   | 1-28                                  |
| A                     | MELDRUM, B., <i>et al.</i> , 'Excitatory amino acid neurotoxicity and<br>neurodegenerative disease', Trends Pharmacol. Sci., 11,<br>pp. 379-387(1990),<br>Abstract, 379頁中欄25行—380頁中欄21行, 386頁中欄25—55行  | 1-28                                  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                           |
|-----------------------|--|---------------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求の範囲の番号          |
| A                     | LIPTON S. A., <i>et al.</i> , 'EXITATORY AMINO ACIDS AS A FINAL COMMON PATHWAY FOR NEUROLOGIC DISORDERS',<br>New Engl. J. Med., 330(9), pp. 613-622(1994), 613頁左欄1-32行, 614頁左欄7行-616頁左欄2行, Table 1-2, Figure 2   | 1-28                      |
| A                     | 赤池 昭紀, 「グルタミン酸神経毒性と神経保護因子」, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.), 103, pp. 193-201(1994),<br>193頁左欄20行-右欄16行   | 1-28                      |
| A                     | 赤池 昭紀ら, 「内在性保護因子によるニューロン死の制御」, 日薬理誌 (Folia Pharmacol. Jpn.), 112, pp. 177-186(1998),<br>179頁左欄9行-右欄最下行   | 1-28                      |
| PX                    | WO, 99/25346, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 27. 5月. 1999 (27. 05. 99),<br>特許請求の範囲, 第23頁8-34行,   | 1-4, 8-10,<br>12-18       |
| PY                    | & JP, 11-263726, A, 特許請求の範囲, 【0035】,<br>& AU, 9911729, A   | 22-24, 26-28              |
| PX                    | FITCH, M. T., <i>et al.</i> , 'Cellular and Molecular Mechanisms of Glial Scarring and Progressive Cavitation: <i>In Vivo</i> and <i>In Vitro</i> Analysis of Inflammation-Induced Secondary Injury after CNS Trauma', J. Neurosci., 19(19), pp. 8182-8198(1999),<br>Abstract, 8193頁右欄13行-8194頁右欄21行, 8196頁右欄3-13行 | 1, 8, 11, 15,<br>22, 25   |
| EX                    | WO, 00/04890, A1 (SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.),<br>3. 2月. 2000 (03. 02. 00),   | 1, 2, 4, 8, 9, 10         |
| EY                    | 特許請求の範囲 (ファミリーなし)  | 15, 16, 18, 22,<br>23, 24 |

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☒ 請求の範囲 1, 8-15, 22-28 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、  
(詳細は特別ページに記載する。)
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第 I 欄の続き)

## ○請求の範囲 1, 8-15, 22-28 について

同項に記載の医薬組成物の有効成分は単に「チアゾリジンジオン化合物」とされるが、他の置換基については何ら言及されておらず、またオキシ基の置換位についても限定が無いことから、有効成分である化合物の主要な化学構造はチアゾール骨格のみであると認められる。

しかしながら、かかる構造を有する化合物は種々のものが広く知られており、構造的に顕著なものであるとは認められず、また当業者からみてかかる化合物が同等の効果を奏するものとも認められないにも関わらず、明細書には実施例としてトログリタゾン及び製造例により製造された化合物を用いたものが記載されているのみであるため、化学構造として p-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-4-イルアルキル) フェニルオキシアルキル基を有さない化合物を有効成分とするものについてはその記載が著しく不明確であると認められ、これらの書類に基づいて有効な国際調査をすることができない。

したがって、同項に関する国際調査報告は、化学構造として p-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-4-イルアルキル) フェニルオキシアルキル基を有するものを有効成分とする医薬組成物に限定して行っている。

(PCT 17 条(2)(a)(ii))